Münster. 1929 № 33

Chemie

Synthetische Versuche in der Chelidonin-reihe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster in Westfalen

vorgelegt von

Apotheker
ERNST REITH
aus Marburg/Lahn.

Tag der mündlichen Prüfung: 20. November 1928
Dekan: Herr Prof. Dr. Münscher
Referent: Herr Prof. Dr. F. von Bruchhausen

MARBURG/LAHN
DRUCKEREI BAUER
1929

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Theoretischer Teil.

Von den in der Papaveracee Chelidonium majus vorkommenden Alkaloiden Chelidonin, Sanguinarin, Chelerythrin, Allokryptopin, Protopin und noch zwei Basen von geringerer Bedeutung ist mit Sicherheit nur die Konstitution von Allokryptopin und Protopin bekannt durch die Arbeiten von P. W. Danckwortt, Perkin jr. und J. Gadamer zusammen mit H. Legerlotz.[1]) Das Homochelidonin enthält nach Gadamer und K. Winterfeld[2]) anstatt einer der im Chelidonin enthaltenen beiden Dioxymethylengruppen zwei Methoxylgruppen. Das Homochelidonin kann in Chelerythrin und das Chelidonin in Sanguinarin durch geeignete milde Behandlung übergeführt werden. Daher steht es fest, daß, abgesehen von den beiden unerforschten Basen von geringerer Bedeutung, die übrig bleibenden vier ein und dasselbe Ringsystem enthalten müssen.

Chelidonin	$C_{20}H_{19}O_5N$
Homochelidonin	$C_{21}H_{23}O_5N$
Sanguinarin	$C_{20}H_{13}O_4N$
Chelerythrin	$C_{21}H_{17}O_4N$
Allokryptopin	$C_{21}H_{23}O_5N$
Protopin	$C_{20}H_{19}O_5N$

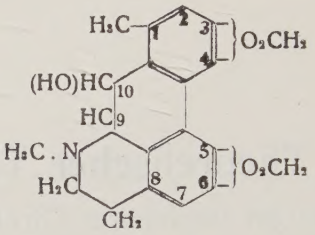
Die beiden zuletzt aufgeführten Alkaloide haben sicherlich ein anderes Ringsystem als die übrigen.

Für das am leichtesten zugängliche Alkaloid Chelidonin stellte Gadamer[3]) eine Strukturformel auf, die sich an

1) Arch. d. Pharm. **250,** 590 (1920). Journ. of Chem. Soc. **108,** 815 (1916); **113,** 492, 722 (1918). Arch. d. Pharm. **258,** 148 (1920).
2) Arch. d. Pharm. **262,** 244, 488, 593. (1924).
3) Arch. d. Ph. **257,** 302. (1919).

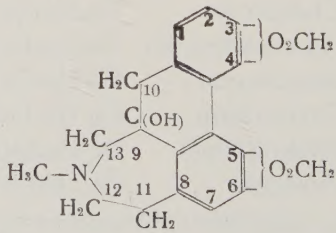
das Skelett der Basen der Bulbocapningruppe, die Phenanthrenderivate sind, anlehnt. (Formel I.)

I.



Diese Formel wurde aber bald wieder aufgegeben, da sie sich nicht mit den später gemachten Forschungsergebnissen in Einklang bringen ließ. Zum Beispiel konnte nach ihr nicht die Umwandlung des Homo-chelidonins in Chelerythrin erklärt werden. Eine Abspaltung von vier Atomen Wasserstoff durch zweifache Dehydrierung mit Mercuriacetat und nachfolgender Abspaltung von einem Molekül Wasser, wie es bei dieser Umwandlung der Fall ist, erscheint nach ihr unmöglich. Erst wenn man annimmt, daß die an C_1 stehende Methylgruppe einem Ringsystem und zwar dem hydrierten angehört, ist diese Tatsache zu erklären. Die so entstehende von Gadamer[1]) aufgestellte Formel (II) enthält also einen N-alkylierten heterocyklischen Siebenerring.

II.

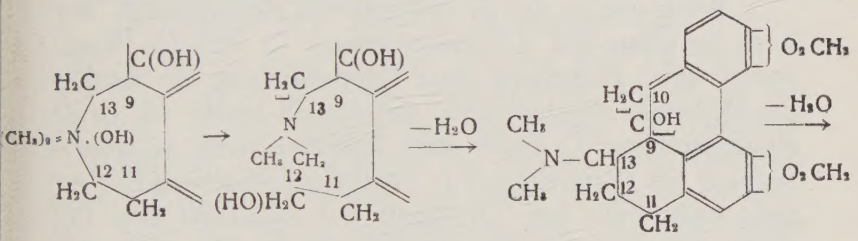


Die nun folgenden Untersuchungen von Dieterle[2]) und nachher von Gadamer-Kling[3]) ergaben beim Chelidonin die Eigentümlichkeit, daß der Hofmann'sche Ab-

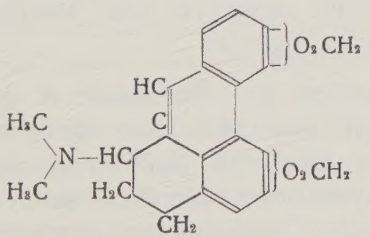
1) Arch. d. Ph. **262**, 253. (1924).
2) Arch. d. Pharm. **262**, 257 (1924).
3) Dissert. Marburg 23. Juni 1926.

bau im Gegensatz zu anderen Alkaloiden nicht ohne Schwierigkeiten zu stickstoffreien Körpern führte.

Wird nämlich das Chelidonin mit Jodmethyl bei einer Temperatur bis zu 120° methyliert und dann mit konzentrierter Natronlauge verkocht, so resultieren scheinbar zwei Chelidonin-methine, die sich durch verschiedene Schmelzpunkte und den Grad ihrer optischen Aktivität unterscheiden. Die in geringerer Menge entstehende Methinbase B. ist mit großer Wahrscheinlichkeit ein Gemisch aus der in größerer Menge erhaltenen Methinbase A. $C_{21}H_{21}O_5N$ (Formelbild IV.) mit Methylanhydrochelidonin $C_{21}H_{19}O_4N$ (Formelbild V.).



IIIa. **IIIb.** **IV.**



V.

Der Übergang des Siebenerrings in einen Sechserring läßt sich folgendermaßen erklären:

Wird das Chelidonin mit Jodmethyl unter den angegebenen Bedingungen behandelt, so lagert sich das Jodmethyl an den Stickstoff des Chelidonins an. Das Verkochen mit Natronlauge bewirkt nun, daß das Halogen gegen eine Hydroxylgruppe ausgetauscht wird (Formelbild IIIa). Gleich-

zeitig wird aber der Siebenerring zwischen dem Stickstoff und dem Kohlenstoff C_{12} aufgesprengt unter Wanderung der Hydroxylgruppe an den Kohlenstoff C_{12} unter Übergang der Fünfwertigkeit des Stickstoffs in die Dreiwertigkeit (Formelbild III b). Als nächste Phase tritt nun, im Gegensatz zum „Hofmann'schen Abbau" bei anderen Alkaloiden, die am Kohlenstoff C_{12} befindliche Hydroxylgruppe nicht mit dem am benachbarten Kohlenstoff befindlichen Wasserstoff als Wasser unter Bildung eines Vinylrestes aus, sondern dieser Vorgang vollzieht sich mit dem Wasserstoff am Kohlenstoff C_{13} unter Bildung eines neuen Sechserringes (Formelbild IV.).

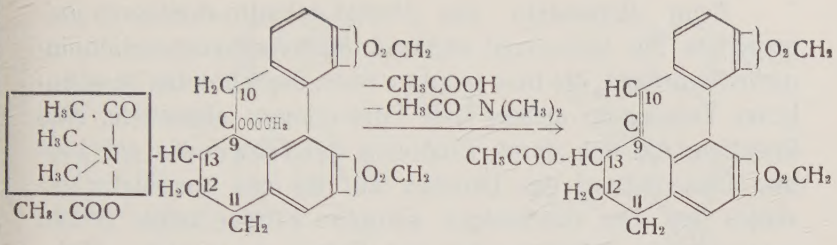
Wenn nun in der so entstandenen Methinbase A. auch noch zwischen den Kohlenstoffatomen C_9 und C_{10} Wasser austritt unter Entstehung einer Doppelbindung, so resultiert das Methylanhydrochelidonin, das optisch inaktiv ist, da das Kohlenstoffatom C_9 durch diese Reaktion seine Asymmetrie verloren hat (Formelbild V.). Methylanhydrochelidonin entsteht auch, wenn man Chelidonin mit Jodmethyl über 130° erhitzt und dann mit Natronlauge verkocht oder wenn man Chelidonin mit Methylsulfat bei der Siedetemperatur des Chloroforms methyliert und anschließend gleichfalls mit Natronlauge verkocht.

Das aus der Methinbase A. durch Methylierung mit Jodmethyl gewonnene Chelidonin-methin-jodmethylat ließ sich aber nicht mit Natronlauge zu einem stickstofffreien Körper verkochen, wie auch die Versuche mit dem entsprechenden Chlormethylat die gleiche Erscheinung zeigten.

Erst durch Kochen mit Essigsäureanhydrit gelang es, aus der Methinbase A. einen stickstoffreien Körper $C_{21}H_{16}O_6$ zu erzielen, dessen Schmelzpunkt nach Kling[1] bei 150—151° lag. Der so gewonnene Körper enthielt eine acetylierte Hydroxylgruppe. Diesen Vorgang erklärt Kling[2]) folgendermaßen:

---

1) Dissert. Marburg 1926.
2) l. c.



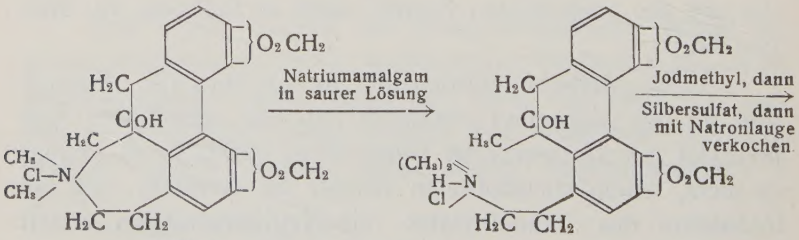
VI. VII.

Wird die Methinbase A. (Formelbild IV.) mit Essigsäureanhydrit erhitzt, so findet Acetylierung an der Hydroxylgruppe des Kohlenstoffs C_9 statt, gleichzeitig lagert sich aber auch ein Molekül Essigsäureanhydrid an das Stickstoffatom an. (Formelbild VI.). Die Unbeständigkeit eines solchen Körpers, der so stark negative Gruppen wie $CH_3 . COO$ — und $CH_3 . CO$ — an einem Stickstoffatom enthält, ist verständlich. Es tritt deshalb eine Abspaltung von Dimethylacetamid $CH_3 . CO . N : (CH_3)_2$ ein, und die übrig bleibende Gruppe $CH_3 . COO$ — tritt nun direkt an den Kohlenstoff. C_{13}. Auch die an C_9 stehende Gruppe $CH_3 . COO$ bleibt nicht bestehen, sondern tritt mit einem Wasserstoffatom des Kohlenstoffs C_{10} als Essigsäure aus unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C_9 und C_{10}. Der so entstandene stickstoffreie Körper hat daher das Formelbild VII. Mit Magnesiumoxyd gelang die Entacetylierung dieses Körpers zu dem Körper $C_{19}H_{14}O_5$, der nach Kling bei 165° schmilzt. Die nun vorhandene Alkoholgruppe hätte sich zu einem Keton oxydieren lassen müssen. Sämtliche in dieser Richtung unternommenen Versuche schlugen aber fehl, eine Tatsache die mit der aufgestellten Formel nicht in Einklang zu bringen ist.

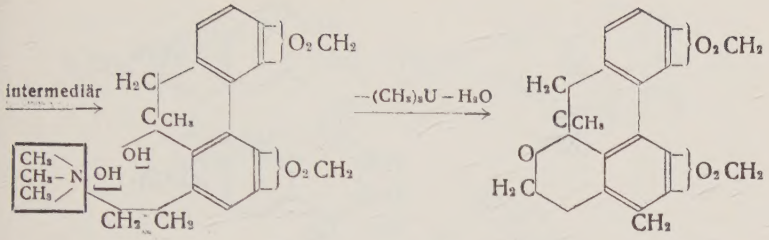
Wird Methylanhydrochelidonin $C_{21}H_{19}O_4N$ (Formelbild V.) mit Jodmethyt behandelt und das entstandene Jodmethylat mit konzentrierter Natronlauge verkocht, so gelingt es nicht, einen stickstoffreien Körper zu erhalten; erst bei Reduktion des Jodmethylates mit Natriumamalgam erhielt Dieterle einen stickstoffreien Körper $C_{19}H_{14}O_4$.

Beim Behandeln des Methyl-anhydro-chelidonin-jodmethylats mit Silberoxyd entstand Methylanhydrochelidoninmethylhydroxyd, die freie quartäre Base, die schon bei gewöhnlicher Temperatur an der Luft Trimetylamin abspaltete, eine Reaktion, die sich durch Erhöhung der Temperatur auf 140° und Erniedrigung des Druckes auf 60 mm quantitativ gestalten ließ Der entstandene amorphe Körper zeigte keinen ausgeprägten Schmelzpunkt und konnte trotz vieler Mühe niemals kristallin erhalten werden. Die Analyse ergab Werte, die auf Formel $C_{19}H_{14}O_5$ hinwiesen. Deshalb vermutete Kling, daß dieser Körper identisch sei mit dem aus der Methinbase A. durch Kochen mit Essigsäureanhydrid gewonnenen und dann mit Magnesiumoxyd entacetylierten Körper. Während sich nun der letztere wieder acetylieren läßt, gelang eine Acetylierung bei dem fraglichen Körper nur zu 1,2% anstatt 11,88% Acetyl, was ergab, daß diese beiden Körper nicht gleich sein können.

Kling gelang es nach der Methode von Emde, mit Natriumamalgam in saurer heißer Lösung, eine Ringsprengung des Chelidoninchlormethylates $C_{20}H_{19}O_5N \cdot CH_3Cl$ zu einer tertiären Base $C_{21}H_{23}O_5N$ durchzuführen (Formelbilder VIII. und IX.) Wird diese optich aktive Base vom Schmelzpunkt 109—110° über das Jodmethylat in das Methylsulfat übergeführt und dann mit Natronlauge verkocht, so resultiert unter Trimetylaminabspaltung der optisch aktive Körper $C_{19}H_{16}O_5$, dem Gadamer und Kling, da er noch optisch aktiv war und das fünfte Sauerstoffatom sich als zu einer Hydroxylgruppe gehörig nachweisen ließ, die Formel eines inneren Äthers zuschrieben. (Formelbilder X. und XI.)

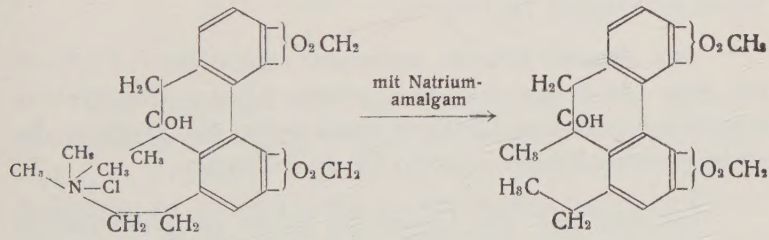


VIII. IX.



X. XI.

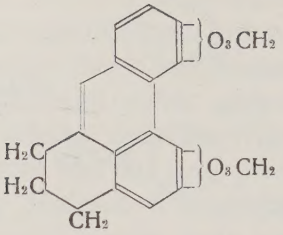
Wird die nach Emde gewonnene tertiäre Base (Formelbild IX.) nochmals in das Chlormetylat übergeführt und wiederum nach Emde mit Natriumamalgam in saurer Lösung reduziert, so spaltet sich nach Aufnahme eines Moleküls Wasserstoff Trimetylamin und Salzsäure ab, ohne daß es wie oben zu einem neuen Ringschluß kommt (Formelhilder XII. und XIII.) Dieser nach Gadamer und Kling optisch aktive Körper $C_{19}H_{18}O_5$ enthält eine acetylierbare Hydroxylgruppe, und schmilzt bei 120—121°.



XII. XIII.

Bei der oben erwähnten Ringsprengung des Chelidoninchlormethylates $C_{20}H_{19}O_5N : CH_3Cl$ mittels Natriumamalgam nach Emde entstand gleichzeitig unter Dimethylamin- Salzsäure- und Wasser-abspaltung (nach Aufnahme eines Moleküls Wasserstoff) ein optisch inaktiver Körper $C_{19}H_{14}O_4$. (Aus Formelbild XIII. entsteht Formelbild XIV.) Er wurde auch bei der Reduktion des Methylanhydrochelidonin-jodmethylates mit Natriumamalgam erhalten und schmolz bei 138°.

XIV.



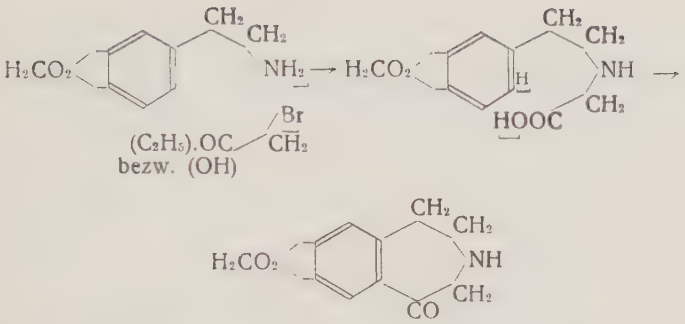
Die Eigentümlichkeit des Chelidonins und der oben beschriebenen Derivate gegen schwache Oxydationsmittel beständig zu sein, bei Anwendung stärkerer aber vollkommen zu zerfallen, brachte es mit sich, daß niemals eine Phenantrendicarbonsäure als Abbauprodukt gefaßt werden konnte, um so den Beweis zu erbringen, daß die vier in ihrer Konstition unerforschten Chelidoniumalkaloide Phenantrenderivate sind. Es sind die auf spekulativer Grundlage gewonnenen Formeln in ihrer Konstitution nicht sicher gestellt, sodaß es wünschenswert erschien, durch synthetische Versuche Klärung zu bringen.

Aus diesem Grunde veranlaßte mich Herr Professor Dr. Fritz von Bruchhausen, zwecks Klärung der Strukturformel der restlichen Chelidoniumalkaloide die Synthese des stickstofffreien Körpers $C_{19} H_{14} O_4$ zu versuchen.

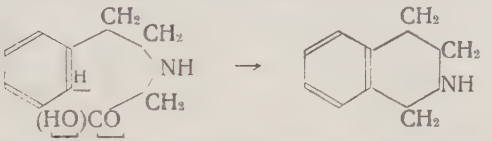
Der Gedanke das Chelidonin selbst zu synthetisieren wurde auch erwogen, doch lag die Schwierigkeit ihrer Durchführung in der Darstellung des heterocyclischen Siebenerringes. Beabsichtigt war 3,4 Dioxymethylen-phenyläthylamin (dargestellt nach Haworth, Perkin, Rankin[1]) und Decker[2]) mit Bromessigester zu kondensieren und dann die freie Säure oder das Säurechlorid zum Ringschluß zu zwingen, wie folgende Formelreihe zeigt.

---

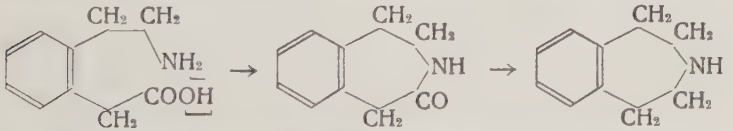
1) Chem. Soc. 1924, pag. 1692.
2) A. **395,** 291. (1913).



Dieser Gedanke wurde nicht verwirklicht in Anbetracht der Arbeiten von J. v. Braun[1]), der versuchte, salzsaures N-β-Phenyl-äthyl-glycin, dessen Stickstoff durch Benzolsulfochlorid geschützt war, zu einem stickstoffhaltigen Siebenerring zu kondensieren. Diese Versuche scheiterten, da die sehr bemerkenswerte Tatsache auftritt, daß unter Kohlenoxyd- und Salzsäureabspaltung Tetrahydroisochinolin, also ein Sechserring entsteht, wie folgende Formeln zeigen:



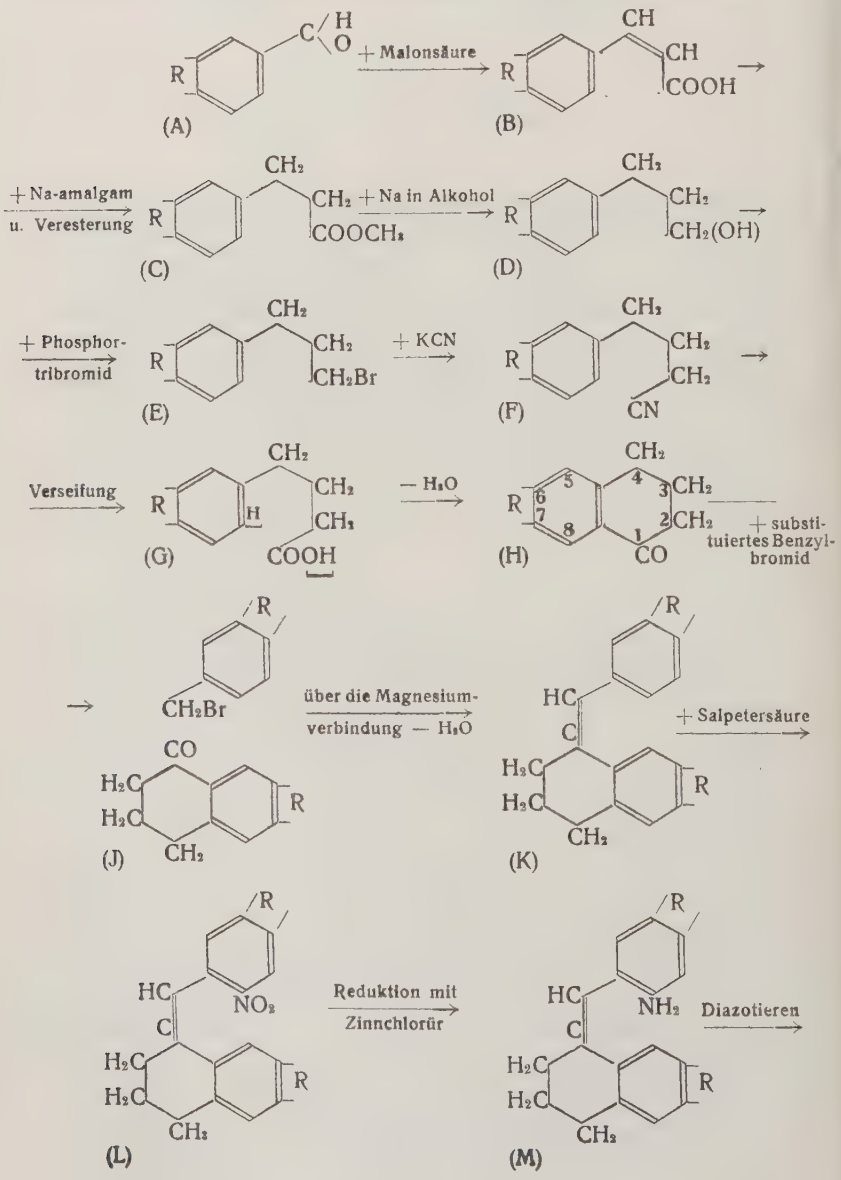
Daß allerdings solch ein Siebenerring auch entstehen kann und beständig ist, zeigen die weiteren Untersuchungen von J. v. Braun[2]), dem es gelang, o-Aminoäthyl-phenylessigsäure zu einem Lactam zu kondensieren, dessen Reduktion zum Homo-tetrahydro-isochinolin mit Natrium und trockenem Alkohol gelang.

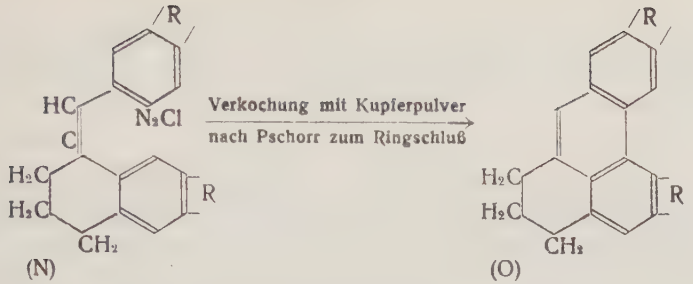


Für uns hatte aber dieser letzte Weg kein Interesse, da von dieser Verbindung aus der Aufbau eines chelidoninähnlichen Produktes nicht möglich ist.

1) B. **57**, 909. (1925).
2) A. **445**, 245 (1925); B. **58**, 2765. (1925).

Daher wurde der Gedanke Chelidonin zu synthetisieren fallen lassen und wir versuchten deshalb die Synthese des stickstoffreien Körpers $C_{19}H_{14}O_4$, die am leichtesten zu erreichen sein sollte, nach folgendem Gang durchzuführen.

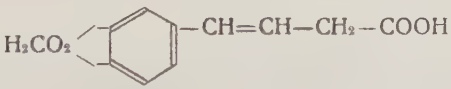




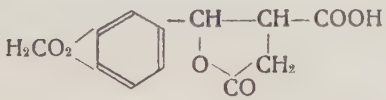
(R bedeutet in diesen Formelbildern entweder das Radikal CH_2O_2 = oder $(CH_3O)\,2$ =)

Die Reaktionen wurden zuerst mit den Dioxymethylenprodukten ausgeführt und erst wenn ihr Gelingen festgestellt war, wurden die analogen Dimethoxyverbindungen hergestellt. Die Darstellung der Dimethoxy-verbindungen hatte den Zweck, auch zu dem vom Homochelidonin sich ableitenden stickstoffreien Körper zu gelangen. Die erste Teilaufgabe war die Darstellung einer substituierten Phenylbuttersäure mit der Absicht, sie zu einem substituiertem αTetralon zu kondensieren. (Gr. Formelreihe A-H.)

Der Versuch die 3,4 Dioxymethylen-phenyl-isocrotonsäure



bezw. die 3,4 Dioxymethylen-phenyl-paraconsäure

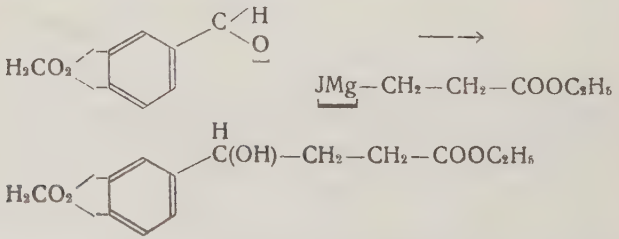


(durch Erhitzen leicht in die erstere unter Kohlensäureabspaltung umzuwandeln) aus Piperonal, Natriumsuccinat und Essigsäureanhydrit herzustellen, war mit sehr geringen Ausbeuten verbunden. Möglicherweise lag es daran, daß das Natriumsuccinat nicht in Lösung ging, da Nebenversuche mit Benzaldehyd, das als Flüssigkeit gegenüber dem Piperonal ein besseres Lösungsmittel ist, wie schon Fittig[1]) und

1) B. **16**, 407. (1883).

Jayne[1]) festgestellt hatten, gute Resultate ergaben. Geplant war die gesättigte 3,4 Dioxymethylen-phenylbuttersäure durch Reduktion aus der zugehörigen Phenyl-isocrotonsäure herzustellen.

Auch die Kondensation des Piperonals mit βJodpropionsäure-äthylester über die Magnesiumverbindung wollte trotz vieler Versuche nicht gelingen, da der βJodpropionsäureäthylester keine Neigung zeigte mit Magnesium, selbst wenn es aktiviert war, zu reagieren. Die Versuche wurden sowohl in ihrer Anlehnung an das Verfahren von Grignard als auch an das von Barbier ausgeführt. Das letztere versprach theoretisch bessere Ausbeuten, denn bei ihm wird eine Auflösung von βJodpropionsäureäthylester in Äther, zu einer Lösung von Piperonal in Äther, der auch das aktivierte Magnesium enthält, fließen lassen. Hierdurch soll verhindert werden, daß die sich bildende Magnesiumverbindung in unerwünschter Weise mit der in einem zweiten Molekül βJodpropionsäureäthylester enthaltenen Carbonylgruppe reagiert, sondern diese Reaktion sich, wie beabsichtigt, mit dem im Überschuß vorhandenen Piperonal vollzieht.

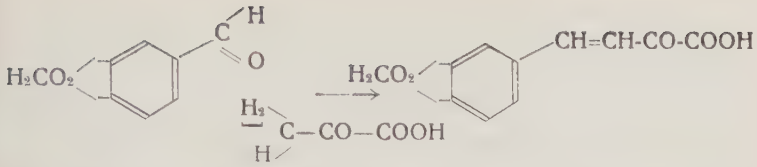


Dieser so entstehende 3,4 Dioxymethylen-phenyl-oxybuttersäureäthylester hätte nur reduziert werden müssen, um dann bei der Verseifung die gewünschte Buttersäure zu ergeben.

Dagegen gelang es mir, Brenztraubensäure, in der Piperonal gelöst war, durch Sättigen mit trocknem Salzsäuregas nach Claisen[2]) zur Kondensation zu zwingen.

---

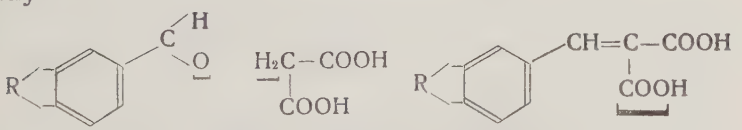
1) **A. 216,** 99. (1883).
2) **B. 14.** 2472. (1881).



Die so gebildete ungesättigte Ketosäure ließ sich aber leider nicht in einfacher Weise zur Phenylbuttersäure reduzieren. Wegen dieser unerquicklichen Eigenschaften wurde von diesem Gang Abstand genommen. Auch hier wäre noch durch ein Reduktionsmittel die Überführung der gewonnenen ungesättigten Ketosäure in die 3,4 Dioxymethylen-phenylbuttersäure nötig gewesen.

Die Phenyl-γketo-buttersäure oder Benzoylpropionsäure C_6H_5-CO-CH_2-CH_2-COOH wurde von Burcker[1]) aus Benzol und Bernsteinsäureanhydrit unter Einwirkung von wasserfreiem Aluminiumchlorid hergestellt, doch ist dieser Weg hier nicht gangbar, da das als Ausgangsmaterial benötigte Dioxymethylenbenzol nicht leicht zugänglich ist.

Ich habe deshalb, wie schon in der großen Formelreihe angedeutet wurde, einen anderen Weg eingeschlagen. Piperonal und später Veratrumaldehyd wurden nämlich nach dem Verfahren von Haworth, Perkin und Rankin[2]) mit Malonsäure in Pyridinlösung unter Zusatz von Piperidin (wahrscheinlich als Katalysator) einige Zeit gekocht. Hierbei lagert sich in der ersten Phase unter Wasseraustritt Malonsäure an das Piperonal bezw. an den Veratrumaldehyd an:

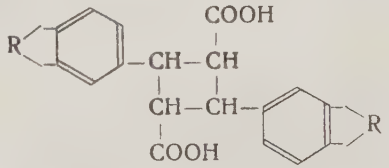


R bedeutet CH_2O_2 oder $(CH_3O)_2$

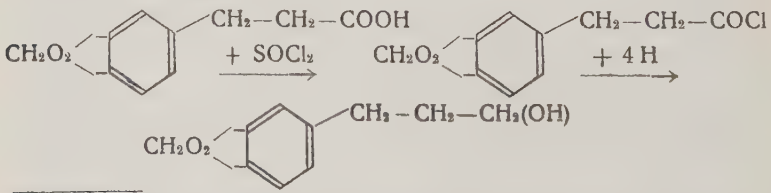
In der zweiten Phase spaltet sich Kohlensäure ab und es resultiert je nach dem Ausgangsmaterial entweder 3,4 Dioxymethylen- oder 3,4 Dimethoxy-zimtsäure. (gr. Formelreihe A-B.)

1) A. ch. **26,** 435 oder Beilstein II. 1657.
2) Chem. Soc. **125,** 1692. (1924).

Die dargestellten Zimtsäuren wurden nach Perkin und Robinson[1]) mittels Netriumamalgam zu den 3,4 Dioxymethylen- bzw. 3,4 Dimethoxy-hydrozimtsäuren reduziert. (Gr. Formelreihe B-C). Bei dieser Reduktion gelang es mir, hochschmelzende Säuren in geringer Menge zu isolieren, die sich als Nebenprodukt gebildet hatten. Die weiteren Untersuchungen über die Molekulargröße nach Rast und auch die Verbrennungen des Methylesters der Dimethoxysäure ließen erkennen, daß es sich um Truxillsäuren handeln wird, die folgende Struktur besitzen:

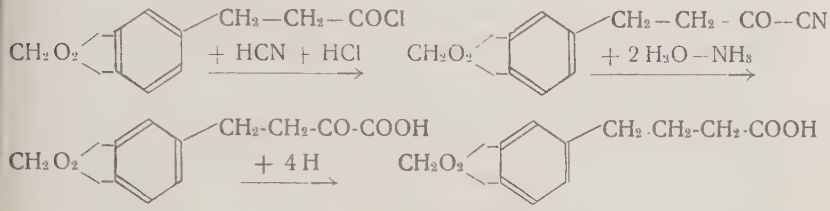


Um zu den entsprechenden Alkoholen zu gelangen, versuchte ich zuerst die katalytische Reduktion des 3,4 Dioxymethylen-hydrozimtsäurechlorids mittels Palladium-Bariumsulfat in Anlehnung an die Arbeiten von Rosenmund.[2]) Das hierzu benötigte Säurechlorid wurde aus der 3,4 Dioxymethylen-phenyl-propionsäure durch Behandeln mit Thionylchlorid in Chloroformlösung hergestellt nach den Angaben von Haworth, Perkin und Rankin[3]). Allerdings haben die letzteren das Säurechlorid nicht isoliert, sondern sofort weiter verarbeitet. Trotzdem in diesem Falle das Säurechlorid im Hochvacuum überdestilliert wurde, wollten die Reduktionsversuche nicht gelingen, denn immer wurden große Mengen Dioxymethylen-phenylpropionsäure zurückgewonnen. Wahrscheinlich war aus unbekannter Ursache eine Vergiftung des Katalysators eingetreten.



1) Chem. Soc. **91**, 1079. (1907)
2) B. **54**, 425, (1921); B. **55**, 609, (1922); B. **56**, 1481 (1923).
3) Chem. Soc. **125**, 1692, (1924).

Auch wurde dies Säurechlorid mit wasserfreier Blausäure und Pyridin (zur Salzsäureaufnahme) versetzt, um so zum Cyanid zu gelangen. Übereinstimmend mit Claisen[1]) konnte ich feststellen, daß diese Reaktion nicht eintritt, wenn sich das Halogen in einer aliphatischen Seitenkette befindet. Meine Absicht war, wie auch die folgenden Formeln zeigen, das Nitril zur α-ketosäure zu verseifen und diese zur entsprechenden gesättigten Säure zu reduzieren.



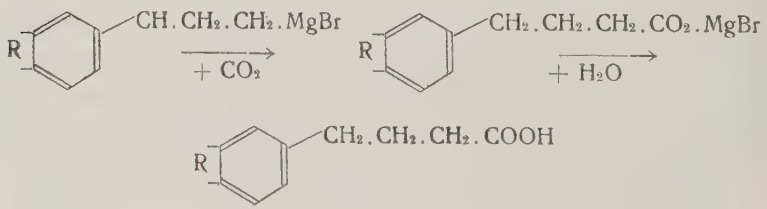
Durch Kochen, der 3,4 Dioxymethylen- bezw. 3,4 Dimethoxy-phenylpropionsäure mit absolutem Methanol, das 3—5% Salzsäuregas enthielt, wurden die Methylester der betreffenden Säuren hergestellt. Die so gewonnenen und durch Vacuumdestillation gereinigten Ester wurden nach Bouveault[2]) mit metallischem Natrium und Äthylalkohol besser aber in diesem Fall mit Methylalkohol zu 3,4 Dioxymethylen- bzw. 3,4 Dimethoxy-phenylpropylalkohol reduziert. (Gr. Formelreihe C—D.) Daß 70—80%ige Ausbeuten nur in methylalkoholischer Lösung zu erreichen waren, lag nur daran, daß in aethylalkoholischer Lösung das metallische Natrium sich mit einer in überschüssigem Äthanol unlöslichen Kruste überzog, während bei Anwendung von Methanol dieser Übelstand längst nicht so stark auftrat.

Die auf diese Weise gewonnenen Alkohole $CH_2O_2 = C_6H_3\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2(OH)$ + $(CH_3O)_2 = C_6H_3\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2(OH)$ wurden durch Vacuumdestillation gereinigt und nach dem Verfahren zur Darstellung von γ Phenylbuttersäure von Rupe und Bürgin[3]) mittels Phosphortribromid in die 3,4 Dioxymethylen- bzw. 3,4 Dimethoxy-phenylpropyl-bromide

1) B **31,** 1023, (1898).
2) C. r. **136.** 1677.
3) B. **43,** 177, (1910)

übergeführt. (Gr. Formelreihe D—E) Die besten Ausbeuten erhielt ich aber, wenn ich nicht wie Rupe es vorschreibt, ohne Lösungsmittel arbeitete, sondern wenn ich sowohl zum Alkohol als auch zum Phosphortribromid Chloroform als Lösungsmittel zufügte. Die Ausbeuten werden dann fast quantitativ. Die so hergestellten Bromide $CH_2O_2 = C_6H_3$-CH_2-CH_2-CH_2 Br und $(CH_3O)_2 = C_6H_3$-CH_2-CH_2-CH_2 Br wurden der Halogenbestimmung nach Carius unterworfen. Für das Dimethoxy-produkt erhielt ich hierbei und auch bei der Methoxylbestimmung nach Zeisel unmögliche Werte. Meine Vermutung, daß eine der beiden Methoxylgruppen teilweise abgespalten sei, sodaß das Bromid durch einen eine phenolische Hydroxylgruppe enthaltenden Körper verunreinigt sei, wurde bestätigt; denn nach Entfernung des letzteren durch Ausschütteln mit Natronlauge, erhielt ich bei der nochmals vorgenommenen Halogenbestimmung theorethische Werte. Der phenolische Anteil wurde getrennt weiter behandelt bis zur Buttersäure, die dann mit Dimethylsulfat methyliert wurde, um die phenolische Hydroxylgruppe wieder in die Methoxylgruppe zu verwandeln. Nach der Verseifung des entstandenen Esters erzielte ich eine Säure, die denselben Schmelzpunkt und auch Mischschmelzpunkt mit der 3,4-Dimethoxy-phenylbuttersäure zeigte.

Nun versuchte ich diese Bromide über die Magnesiumverbindungen durch Einpressen von trockner Kohlensäure oder auch durch Einwerfen von fester Kohlensäure unter starker Kühlung in die 3,4-Dioxymethylen- bezw. 3,4 Dimethoxyphenylbuttersäuren überzuführen, was aber nur mit geringen Ausbeuten gelang.



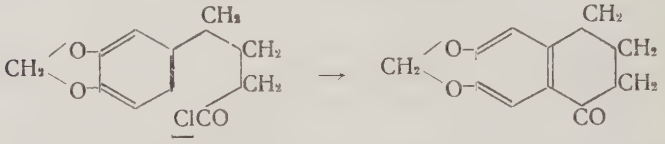
Niemals erreichte ich die von Rupe[1]) bei der Darstellung von Phenylbuttersäure angegebene Ausbeute von 58%. Daß bei der Einwirkung von Kohlensäure auf Magnesiumhalogenverbindungen allerlei unerwünschte Nebenreaktionen eintreten können, ist schon von Schrötter[2]) gezeigt worden, der aus 40 gr Phenylmagnesium-bromid durch Behandeln mit Kohlensäure nur 2 gr Benzoesäure, dagegen aber 7 gr Tripenylcarbinol, 1 gr Diphenyl, 2,5 gr Benzophenon und noch 1,5 gr eines Körpers, dessen Analysenergebnisse zwischen denen des Benzophenons und des Tripenylcarbinols lagen, erhielt. Es mag auch daran liegen, daß diese substituierten Phenylpropyl-bromide sich nicht leicht oder nur teilweise in die Magnesiumverbindungen überführen lassen, da ich häufig bromhaltige Produkte zurückgewinnen konnte.

Werden dagegen die 3,4-Dioxymetylen- bzw. 3,4-Dimethoxy- phenylpropylbromide in Anlehnung an das Verfahren von Rosenmund[3]) mit Cyankalium, Kupfercyanür, Alkohol und Wasser im Bombenrohr auf 100° erhitzt, so entstehen aus ihnen die Cyanide CH_2O_2 = C_6H_3-CH_2-CH_2-CH_2-CN. und $(CH_3O)_2$ = C_6H_3-CH_2-CH_2-CH_2-CN. (Gr. Formelreihe E-F). Die so gewonnenen Nitrile lieferten dann nach Verseifung mit alkoholischer Kalilauge die gewünschten 3,4 Dioxymethylen- bzw. 3,4 - Dimetoxy-phenylbuttersäuren (Gr. Formelreihe F-G). Die besten Ausbeuten erhielt ich, wenn nicht, wie Rosenmund es vorschreibt, das Gemisch im Bombenrohr erhitzt wurde, sondern das Reaktionsgemenge einfach am Rückflußkühler während 3—4 Stunden gekocht wurde. Nun wurde nach Zersetzung des überschüssigen Cyankaliums mittels Salzsäure und Verjagung des Alkohols, das Cyanid ausgeäthert, der Äther verdampft und das so isolierte Cyanid sofort mit alkoholischer Kalilauge verseift. Die so dargestellten Säuren waren bräunlich gefärbt und wurden deshalb

1) B. **43**, 1233, (1910).
2) B. **36**, 3006, (1903).
3) B. **52**, 4749, (1919).

mittels eines Soxlethapparates, der mit frisch destilliertem Petroläther beschickt war, gereinigt.

Ein Teil der gereinigten Dioxymethylenphenylbuttersäure wurde nach dem schon erwähnten Verfahren in Chloroformlösung mittels Thionylchlorid in das Säurechlorid übergeführt und mit Hilfe von wasserfreiem Aluminiumchlorid oder auch sublimiertem Eisenchlorid die innermolekulare Ketonsynthese nach Friedel und Crafts versucht:



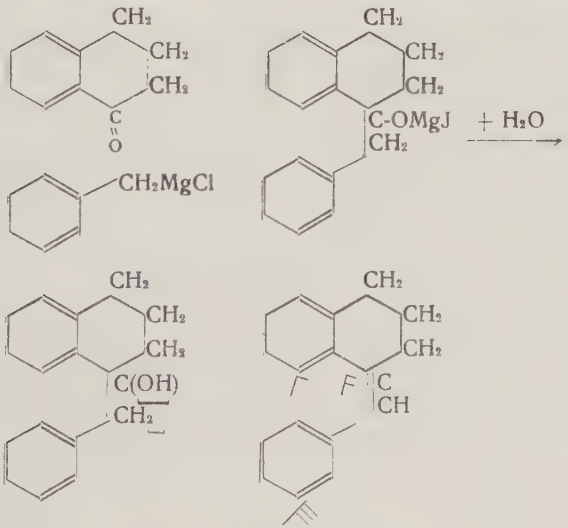
Leider trat bei beiden Versuchen eine so starke Verharzung ein, daß nur geringe Mengen an 6, 7-Dioxymethylen- 1, 2, 3, 4,-tetrahydro-l-keto-naphtalin erzielt wurden.

Bessere Ausbeuten ergaben sich beim Erhitzen der 3,4 Dioxymethylen-phenylbuttersäure mit Phosphorpentoxyd (zur Wasseraufnahme) und Sand im Bombenrohr auf 100° während einiger Stunden. Durch Zusatz von Toluol als Lösungsmittel hoffte ich die Ausbeute steigern zu können, das Gegenteil war aber der Fall.

Wird dagegen 3,4 Dioxymethylenphenylbuttersäure in Toluol gelöst und mit Phosphoroxychlorid als wasserentziehendem Mittel einige Zeit (ungefähr eine Viertelstunde bis zum Abscheiden eines braunen Niederschlages an den Gefäßwandungen) am Rückflußkühler gekocht, so läßt sich aus dem Reaktionsprodukt bis zu 80% an berechnetem 6, 7-Dioxymethylen- 1, 2, 3, 4-tetrahydro-l-keto-naphtalin gewinnen. Der Schmelzpunkt dieses α Tetralons und die Mischschmelzpunkte mit den nach den vorher erwähnten Methoden hergestellten Tetralonen lagen sämtlich bei 76—76,5°. Nach diesem letzten Gang wurde auch das 6, 7-Dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-l-keto-naphtalin hergestellt. (Gr. Formelreihe G—H.)

Diese substituierten α Tetralone sollten nun mit 3, 4-Dioxymethylen- bzw. 3, 4-Dimethoxy-benzylchlorid gekuppelt werden. Zu diesem Zwecke wurden zuerst Vorversuche mit

käuflichem α Tetralon, das keine Seitenketten hat, und Benzylchlorid unternommen, um so zu dem gewünschten stickstofffreien Körper, wenn auch ohne Seitenketten, zu gelangen. In die Magnesiumverbindung übergeführtes Benzylchlorid lagerte sich in fast quantitativer Ausbeute an das Tetralon an. Doch resultierte bei der Zerlegung dieses Kondensationsproduktes mit Wasser (bzw. Salzsäure), nicht, wie zu erwarten gewesen wäre, ein tertiärer Alkohol, sondern die alkoholische Hydroxylgruppe trat unter Eintritt einer Doppelbindung mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffs als Wasser aus unter Bildung von Benzyliden-α-tetralin. Versuche den Alkohol zu fassen, verliefen ergebnislos.

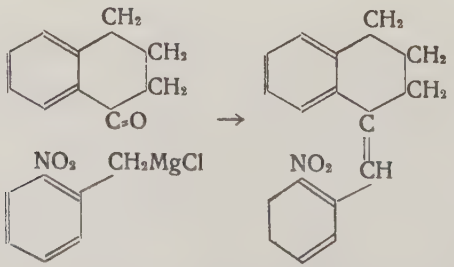


Das Benzyliden-α-tetralin sollte nun am Kern ⁄ in Orthostellung nitriert, dann reduziert, diazotiert und nach Pschorr zum Phenantrenringschluß mit Hilfe von Kahlbaumschen Naturkupfer verkocht werden (Vergl. Gr. Formelreihe J – O). Die letzte Reaktionsphase sollte unter ähnlichen Bedingungen ausgeführt werden, unter denen Gadamer[1]) die Glaucinsynthese gelang. Das Benzyliden-α-tetralin hatte

1) Arch. d. Pharm. **249**, 680 – 701, (1911).

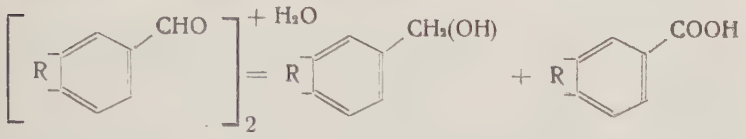
aber die Eigenschaft sich schwer nitrieren zu lassen, deshalb versuchte ich die Nitrierung mit Hilfe von Acetylnitrat durchzuführen, da es die Eigenschaft hat, vorzugsweise in Orthostellung quantitativ zu nitrieren. Doch führte seine Darstellung aus Essigsäureanhydrit und Stickstoffpentoxyd zur kräftigen Explosion dieses Gemisches, eine Eigenschaft, die auf der Bildung von Tetranitromethan und ähnlicher Körper beruht, wie schon Pictet[1]) festgestellt hat. Um nun diese gefahrvolle Darstellung zu vermeiden, wurde der Rest des Benzyliden-α-tetralins in Essigsäureanhydrit gelöst und zu dieser Lösung ein unter starker Kühlung hergestelltes Gemisch einer berechneten Menge 100%iger Salpetersäure in überschüssigem Essigsäureanhydrit zufließen lassen unter Einhalten einer tiefen Temperatur. Aus dieser Mischung wurde ein dickflüssiges Öl gewonnen, das leider nicht kristallisieren wollte und auch die Eigenschaft hatte, beim Reduzieren mit Zinnchlorür in alkoholischer Salzsäurelösung vollständig zu verharzen, sodaß es mir nicht gelang, das zugehörige Amin zu fassen.

Nun versuchte ich o-Nitro-benzylchlorid über die Magnesiumverbindung an α Tetralon anzulagern. Leider ließ sich das o-Nitro-benzyliden-α-tetralin nicht auf diese Weise herstellen, da sich das o-Nitrobenzylchlorid trotz vieler Versuche zur Aufnahme von Magnesium, das in Bandform, in Pulver, nicht aktiviert und aktiviert angewandt wurde, bewegen ließ.

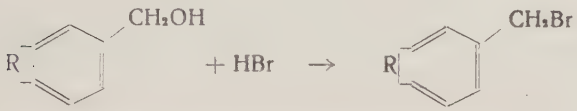


1) B. **40**, 1136 (1907); vergl. auch B. **36**, 2229, (1903).

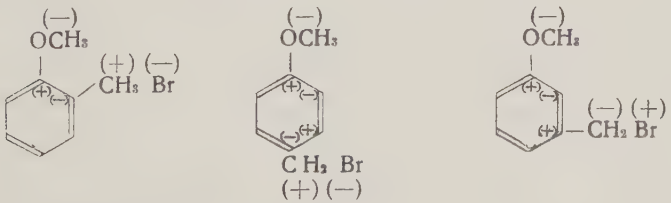
Gleichzeitig wurde nach Orr und Robinson[1]) aus Piperonal bzw. Veratrumaldehyd durch Schütteln mit konz. Natronlauge Piperonyl- bzw. Veratryl-alkohol dargestellt.



$R = CH_2O_2 =$ oder $(CH_3O)_2 =$



Diese Alkohole wurden mittels konz. Bromwasserstoffsäure nach Robinson[2]) in die zugehörigen Bromide verwandelt, wie die beiden zuletzt aufgeführten Formelbilder zeigen. Die so hergestellten 3,4 Dioxymethylen- bzw. 3,4 Dimethoxy-benzylbromide ließen sich aber nicht, wie beabsichtigt war, in die Magnesiumverbindungen überführen, eine Eigenschaft, die wie ich später fand, schon vor mir Decker[3]) festgestellt hatte. Eine Erklärung für dieses eigenartige Verhalten bietet vielleicht die Theorie der wechselnden induzierten Polarität von Kermack und Robinson[4]). Nach dieser Theorie wird durch Eintritt eines negativen oder positiven Substituenten den folgenden Kohlenstoffatomen alternierende Polarität verliehen. Dies würde für die drei Methoxybenzylbromide folgende Bilder ergeben:



1) Chem. Soc. **111,** 950, (1917).
2) Chem. Soc. **105,** 1463, (1914).
3) **B 37,** 3404, (1904).
4) Chem. Soc. **121,** 427, (1922).

Von diesen drei gibt die Metaverbindung das Brom sehr schwer ab, während die anderen es leicht abgeben, was durch die positive Ladung des Broms in diesem Fall erklärt werden könnte.

So war es mir also nicht möglich, diese 3,4-Dioxymethylen- bezw. 3,4-Dimethoxy-benzylbromide an die hergestellten substituierten Tetralone anzulagern, dann das Kondensationsprodukt in Orthostellung zu nitrieren, zu reduzieren, zu diazotieren und nach Pschorr (in Anlehnung an das von Gadamer[1]) bei der Glaucinsynthese angewandte Verfahren) mit Kupferpulver zum Phenantrenringschluß zu zwingen, wie die Formelbilder J—O der gr. Formelreihe zeigen.

Ausgehend von Dioxymethylenteilgliedern hätte ich hierbei den stickstoffreien Körper $C_{19}H_{14}O_4$ erhalten müssen. Wäre dies nicht der Fall gewesen, so hätten sich bei dem zu synthetisierenden Körper die Dioxymethylengruppen in einer anderen Stellung als der 3,4 Stellung befinden müssen. Dennoch wäre es immerhin interessant gewesen, das Verhalten dieses Körpers gegenüber Oxydationsmitteln zu prüfen. Hätte er das gleiche Verhalten gezeigt, wie es beim Chelidonin und seinen Derivaten der Fall ist, gegen schwache Oxydationsmittel beständig zu sein, durch starke dagegen vollkommen zersetzt zu werden, so wäre hiermit die Wahrscheinlichkeit größer geworden, daß das Chelidonin einen Phenantrenkern enthält. Die gleichzeitige Darstellung der Dimethoxyprodukte geschah in der Absicht auch für das Homochelidonin zu dieser Schlußfolgerung zu kommen.

1) Arch. d. Pharm. **249**, 680—701, (1911).

Praktischer Teil.

Versuch der Darstellung der 3,4-Dioxymethylen-phenyl-isocrotonsäure.

50 gr Piperonal und 60 gr bei 140° getrocknetes Natriumsuccinat wurden mit 38 gr Essigsäureanhydrit während 6 Stunden auf 105—110° erwärmt. Das braune Reaktionsprodukt wurde in siedendem Wasser gelöst, das Piperonal mittels Wasserdampfdestillation entfernt, die filtrierte Lösung auf dem Wasserbade eingeengt und erkalten lassen. Nach dem Ansäuern der erkalteten Lösung mit Salzsäure wurde die abgeschiedene Säure mit Äther aufgenommen und der von der Flüssigkeit getrennte Äther mit Sodalösung ausgeschüttelt. Beim Ansäuern der so erhaltenen alkalischen Lösung konnten aber nur geringe Mengen der gewünschten, aber stark verunreinigten Säure gewonnen werden, da der größte Teil des Reaktionsproduktes verharzt war. Ein zweiter Versuch, der zur Vermeidung dieses Übelstandes mit der dreifachen Menge Essigsäureanhydrit angesetzt wurde, ergab keine wesentlich bessere Ausbeute.

Versuch der Darstellung des 3,4-Dioxymethylen-phenyl-γoxy-buttersäure-äthylesters.

Eine Lösung von 5 gr βJodpropionsäure-äthylester in 20 ccm absolutem Äther wird mittels Scheidetrichter in einen mit Rückflußkühler versehenen Kolben, der 0,53 gr Magnesium, 3,3 gr Piperonal und 20 ccm absolutem Äther enthielt, tropfen lassen. Die gewünschte Reaktion trat aber nicht ein; auch der Zusatz von Jod vermochte dieselbe nicht auszulösen, wenn sich auch beim Erwärmen das blanke Magnesium mit einer gelblichweißen Schicht überzog. Selbst die Anwendung von fein verteiltem mit Jod aktiviertem Magnesium brachte keine Besserung. Das gleiche negative Ergebnis wurde auch erhalten, wenn nach Grignard versucht wurde, die Magnesiumverbindung des βJodpropionssäure-äthylesters für sich allein herzustellen.

Kondensation von Piperonal mit Brenztraubensäure.

In eine Lösung von 8,5 gr Piperonal in 10 gr Brenztraubensäure wurde trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Nach ungefähr 10 Minuten erstarrte die Flüssigkeit zu einer rötlichen Masse, deren Farbe beim Stehenlassen bis zum nächsten Morgen in grün umgeschlagen war. Das Reaktionsprodukt wurde mit Natronlauge und Wasser aufgenommen, in welchem es sich dunkelbraun löste. Diese Lösuug ergab durch Ausschütteln mit Äther 2,5 gr grünlich gefärbtes Piperonal zurück. Aus der alkalischen Lösung schied sich durch Ansäuren mit Salzsäure eine stark verunreinigte braune bis grünlichbraune feinverteilte Säure ab, die sich auch schwierig mit Tierkohle reinigen ließ. Die Ausbeute betrug 3,5 gr 3,4 Dioxymethylen-cinamoyl-ameisensäure, die aber keinen scharfen Schmelzpunkt hatte, noch sich kristallin erhalten ließ. Der Versuch der Reduktion dieser Säure mit 4 % igem Natriumamalgam lieferte wieder eine Säure von denselben unerquicklichen Eigenschaften.

Darstellung der 3,4 Dioxymethylen bezw. 3,4-Dimethoxyzimtsäuren.

Nach den Angaben yon Haworth, Perkin und Rankin (Chem. Soc. **125**, 1692, (1924)) werden 150 gr Malonsäure mit 100 gr. Piperonal bezw. Veratrumaldehyd gelöst in 300 ccm Pyridin und 5 ccm Piperidin während einer Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Die hierbei eintretende Kohlensäureabspaltung wird durch 5 Minuten langes Kochen beendet. Beim Abkühlen der Lösung kristallisiert der größte Teil der gebildeten 3,4-Dioxymethylen bezw. 3,4-Dimethoxyzimtsäure aus. Die von den Kristallen abgesaugte Pyridinlösung wird zwecks Abscheidung der restlichen Säure mit Wasser und Salzsäure verdünnt. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Schmelzpunkte: 235° für das Dioxymethylen-, 180 –181° für das Dimethoxy-produkt.

Reduktion dieser Zimtsäuren mittels Natriumamalgam zu 3,4-Dioxymethylen- bezw. 3,4 Dimethoxy-phenyl-propionsäuren.

100 gr der 3,4-Dioxymethylen- bezw. 3,4-Dimethoxy-

zimtsäure werden in einem kleinen Überschuß Natronlauge gelöst und die Flüssigkeit auf ein Liter verdünnt. In dieser Lösung wird unter guter Rührung nach und nach 2 kg 4%iges Natriumamalgam eingetragen. Durch Zusatz von Salzsäure wird immer für schwach alkalische Reaktion gesorgt. Die vom Quecksilber getrennte Flüssigkeit ergab beim Ansäuern die gewünschte Säure in guter Ausbeute. Zwecks Reinigung löste ich die so erhaltenen Säuren in Äther. Hierbei konnten ungefähr 3% in Äther unlösliche substituierte Truxillsäuren, die als Nebenprodukt entstanden waren, isoliert werden. Charakteristisch war ihr hoher Schmelzpunkt: beim Dioxymethylenprodukt 300—314°, beim Dimethoxyprodukt 252 - 253°, während die zugehörigen Hydrozimtsäuren bei 85,5° bezw. 98 - 99° schmolzen. Daß es Truxillsäuren sind, ergab sich aus folgenden Analysenergebnissen mit großer Wahrscheinlichkeit: (Hierbei sind für die Dimethoxyreihe die Analysen mit dem Methylester der Dimethoxytruxillsäure ausgeführt worden. Er besitzt den Schmelzpunkt F=182—183° und wurde als Nebenprodukt bei der Veresterung von unreiner Dimethoxyphenylpropionsäure erhalten).

0,0053 gr Subst. 0,0387 gr Campher, $\triangle = 15°$
gef. Molekulargewicht = 365
für $C_{20}H_{16}O_8$ berechnet = 384.

Molekulargewichtsbestimmung des Methylesters des Dimethoxyproduktes und seine Elementaranalyse:

0,0116 gr Subst. 0,0665 gr Campher, $\triangle = 17°$
gef. Molekulargewicht = 401
für $C_{24}H_{28}O_8$ berechnet = 444.
5,185 mg Substanz; 12,265 mg CO_2; 3,02 mg H_2O.
gef. 64,5% C 6,5% H.
Für $C_{24}H_{28}O_8$
ber. 64,8% C 6,3% H.

Die durch Verseifung dieses Esters gewonnene freie Truxillsäure ergab mit der direkt gewonnenen beim Mischschmelzpunktnehmen keine Depression.

Darstellung des 3,4-Dioxymethylen-phenylpropionsäurechlorides.

50 gr 3,4-Dioxymethylen-hydrozimtsäure werden in 170 ccm mit conc. Schwefelsäure getrocknetem Chloroform gelöst und mit 37 ccm Thionylchlorid während einer Nacht bei

Zimmertemperatur in Reaktion gelassen. Das Reaktionsprodukt wurde durch langsames Erhitzen auf 100° im Vacuum vom Chloroform und überschüssigem Thionylchlorid befreit. Der Versuch bei 12 mm das Säurechlorid zwecks Reinigung überzudestillieren wurde aufgegeben, da bei 150° scheinbar eine Zersetzung eintrat. Im Hochvacuum siedete dies Säurechlorid bei 113—116° und 0,2—0,3 mm. (Badtemp. 135°). Das anfangs klare Destillat wurde schon nach 3 Tagen im zugeschmolzenen Reagenzglase bläulich, um dann undurchsichtig zu werden. Die Ausbeute betrug 50% der Theorie. Mit diesem Säurechlorid wurde ohne wesentlichen Erfolg die Reduktion zum zugehörigen Alkohol mittels Palladium-bariumsulfat versucht. Wahrscheinlich wurde hierbei der Katalysator durch irgendeinen Zusatz vergiftet.

Darstellung der 3,4-Dioxymethylen bezw. 3,4 Dimethoxy-phenylpropionsäure-methylester aus den 3,4 Dioxymethylen- bezw. 3,4 Dimethoxy-hydrozimtsäuren.

In eine gewogene Menge wasserfreien Methylalkohol wurde bis zu einem Gehalt von 3—5% Salzsäuregas eingeleitet. In diese Lösung wurde der fünfte bis zehnte Teil an gut getrockneter 3,4-Dioxymethylen- bezw. 3,4-Dimethoxy-phenyl-propionsäure gegeben und während 3—4 Stunden die Lösung am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nachdem der größte Teil des Methanols nun abdestilliert war, wurde die erkaltete Flüssigkeit mittels konzentrierter Sodalösung alkalisch gemacht. Der Ester schied sich hierbei als Öl ab, welches mit Äther aufgenommen und von der alkalischen Flüssigkeit getrennt wurde. Nach dem Entfernen des Äthers reinigt man den Ester am besten durch Vacuumdestillation. Die Ausbeute war fast quantitativ.

Der 3,4-Dioxymethylen-phenyl-propionsäuremethylester siedete bei 152—153° bei 10 mm. Er kristallisierte in weißen Nadeln vom Schmelzpunkt F = 30,5°.

Der 3,4-Dimethoxy-phenyl-propionsäure-methylester siedete bei 168° und 9 mm. Der Schmelzpunkt der weißen mehr plattenförmigen Kristalle lag bei 39,5°.

Darstellung der 3,4-Dioxymethylen- bezw. 3,4-Dimethoxy-phenyl-propylalkohole.

30 gr Ester (3,4-Dioxymethylen- bezw. 3,4-Dimethoxy-hydroziintsäuremethylester) werden in 100 ccm absolutem Methanol gelöst und diese Lösung zu 22 gr metallischem Natrium in großen Stücken getropft, die sich in einem geräumigen Kolben mit kräftigem Rückflußkühler befanden. Nachdem die erste stürmische Reaktion vorbei war, wurde auf dem Ölbad auf 120—130° erhitzt und langsam solange Methanol zugesetzt, bis sich alles Natrium gelöst hatte. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser das gebildete Natriumalkoholat zersetzt, der Methylalkohol abdestilliert und der gewünschte Alkohol mittels Äther von der alkalischen Flüssigkeit, die das Natriumsalz der nicht umgesetzten Säure enthält, getrennt. Zwecks Reinigung wird der vom Äther befreite Alkohol der Vacuumdestillation unterworfen. Ausbeute 21—24 gr.

Der 3,4-Dioxylmethylen-phenyl-propylalkohol siedete bei 164–167° und 12 mm. Die weißen flachen Nadeln schmolzen bei 31,5°.

Der 3,4 Dimethoxy-phenyl-propylalkohol siedete bei 180—184° und 15,5 mm. Der Schmelzpunkt der weißen Kristalle lag bei 28°.

Die Elementaranalysen ergaben folgende Werte:

Für Dioxymethylen-phenyl-propylalkohol $C_{10}H_{12}O_3$:
0,1551 gr Subst.; 0,3766 gr CO_2; 0,0958 gr H_2O.
berechnet: 66,3% C; 6,7% H.
gefunden: 66,2% C; 6,8% H.

Für Dimethoxy-phenyl-propylalkohol $C_{11}H_{16}O_3$:
0,1758 gr Subst.; 0,4302 gr CO_2; 0,1295 gr H_2O.
berechnet: 67,3% C; 8,2% H.
gefunden: 66,8% C; 8,2% H.

Überführung der 3,4-Dioxymethylen- bezw. 3,4-Dimethoxy-phenyl-propylalkohole in die 3,4-Dioxymethylen- bezw. 3,4-Dimethoxy-phenyl-propylbromide.

19 gr Dioxymethylen-phenyl-propylalkohol gelöst in 15 ccm Wasser- und alkoholfreiem Choroform wurden mittels

Scheidetrichter zu einer Mischung von 18 ccm Phosphortribromid mit 15 ccm Chloroform, die sich in einem Kolben mit Rückflußkühler und aufgesetztem Chlorcalciumrohr befand, getropft. Es setzte sofort unter Sieden eine schwache Bromwasserstoffentwicklung ein. Nachdem alles zugetropft war, wurde nach halbstündigem Erhitzen auf dem Wasserbade, abkühlen lassen und die eisgekühlte Lösung mit Eis und Wasser zersetzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther zwecks Trennung von der gebildeten phosphorigen Säure gelöst. Dann wurde das Chloroform-Äthergemisch im Vacuum durch gelindes Erwärmen verjagt. Die resultierende gelbliche ölige Flüssigkeit eignet sich zur direkten Weiterverarbeitung. Ausbeute 75% der Theorie. Nur ein Teil wurde durch Vacuumdestillation gereinigt, um mit diesem Produkt die Halogenbestimmungen nach Carius auszuführen. Mit dem Dimethoxy-phenylpropylalkohol wurde in gleicher Weise verfahren.

Das 3,4-Dioxymethylen-phenyl-propylbromid siedete bei 156 – 159° und 11 mm; das Dimethoxy-phenyl-propylbromid bei 188—192° und 22 mm.

Die Halogenbestimmung des 3,4-Dioxymethylen-phenyl-propylbromides ergab folgenden Wert:

0,2540 gr Subst. 0,1951 gr Ag Br.
Für $C_{10}H_{11}O_2Br$ berechnet 32,9% Br
gefunden 32,7% Br.

Die Halogenbestimmung des 3,4-Dimethoxy-phenyl-propylbromides:

0,2735 gr Subst. 0,1983 gr Ag Br.
Für $C_{11}H_{15}O_2Br$ berechnet 30,9% Br
gefunden 30,9% Br.

Die ersten Halogenbestimmungen des 3,4-Dimethoxy-phenyl-propylbromides ergaben keine guten Werte, weshalb auch eine Methoxylbestimmung nach Zeisel ausgeführt wurde.

0,3048 gr Subst. 0,2283 gr Ag Br.
Für $C_{11}H_{15}O_2Br$ berechnet 31,8% Br
gefunden 30,8% Br.

Die Methoxylbestimmung:

0,2550 gr Subst. 0,3288 gr AgJ.
0,3288 gr AgJ entsprechen 0,0434 gr OCH_3.
berechnet 23,9% OCH_3
gefunden 17,0% OCH_3.

Hieraus ergab sich einwandfrei, daß bei einem Teil des Dimethoxy-phenyl-propylbromides eine der darin enthaltenen Methoxylgruppen abgespalten war, d. h. durch eine phenolische Hydroxylgruppe ersetzt war. Berechnungen ergaben, daß nach der Halogenbestimmung eine Abspaltung bei 53,4% nach der Methoxylbestimmung zu 51,3% der Gesamtmenge an Dimethoxy-phenyl-propylbromid eingetreten war. Zwecks Trennung wurde nun das Gemisch dieser beiden Körper mit Äther aufgenommen und der phenolische Anteil durch mehrfaches Ausschütteln mit verdünnter Natronlauge entfernt. Das durch Abdunsten des Äthers erhaltene Dimethoxy-phenyl-propylbromid wurde im Vacuum überdestilliert und ein Teil davon der oben angegebenen Brombestimmung nach Carius unterworfen, die in diesem Falle den theoretischen Wert ergab. Das in der natronalkalischen Lösung befindliche phenolische Bromid wurde getrennt bis zur Buttersäure weiter verarbeitet und erst dann mit Hilfe von Dimethylsulfat in den Methylester der Dimethoxy-phenyl-buttersäure verwandelt. Die aus diesem Ester durch Verseifung mit alkoholischer Kalilauge gewonne Säure ergab keine Depression des Mischschmelzpunktes mit der Dimethoxy-phenyl-buttersäure, die niemals eine Methoxylgruppe bei ihrer Darstellung abgespalten hatte. Daß überhaupt eine Methoxylgruppe abgespalten wurde, liegt vielleicht daran, daß der aus Phosphortribromid entstehende Bromwasserstoff ähnliche Eigenschaften zeigt, wie der Jodwasserstoff bei der Methoxylbestimmung nach Zeisel.

Versuch der Darstellung der 3,4-Dioxymethylen-phenyl-buttersäure aus der Magnesiumverbindung des 3,4-Dioxymethylen-phenyl-propylbromides durch Einpressen von Kohlensäure.

In einen Kolben der 1 gr. mit Jod aktiviertem Magnesium und 25 gr absolutem Äther enthält, tropft man unter

vorsichtigem Anwärmen ein Gemisch von 10gr Dioxymethylen-phenyl-propylbromid mit 10 ccm absolutem Äther. Nur ein Teil des Magnesiums ging hierbei in Lösung. In dieses Gemisch wurde nun unter guter Kühlung trockene Kohlensäure eingeleitet oder (bei einem zweiten Versuch) festes Kohlendioxyd eingeworfen. Nach 2 Stunden zersetzt man das Reaktionsprodukt, das eine graue Masse bildet mit verdünnter eisgekühlter Schwefelsäure. Hierauf wird mit Äther ausgeschüttelt und dieser ätherischen Lösung mit verdünnter Natronlauge die gewünschte Säure entzogen. Beim Ansäuern der alkalischen Flüssigkeit resultierten 2 gr unreine 3,4-Dioxymethylen-phenylbuttersäure, die aus heißem Wasser umkristallisiert kleine Nadeln bildet, die den Schmelzpunkt $F = 81^0$ zeigen. In der ausgeschüttelten ätherischen Lösung befand sich noch sehr viel 3,4 Dioxymethylen-phenyl-propylbromid, das nicht mit Magnesium reagiert hatte.

Überführung der 3,4-Dioxymethylen- bzw. 3,4-Dimethoxy-phenyl-propylbromide über die Cyanide in die zugehörigen Buttersäuren.

6 gr des nicht besonders gereinigten 3,4-Dioxymethylen-phenyl-propylbromides wurden mit 6 gr Kaliumcyanid, 3 gr Kupfercyanür, 20 ccm Wasser und 20 ccm Alkohol während 4 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Zeitweise Umschütteln erwies sich als sehr angebracht. Nach dem Abkühlen wurde das bräunliche Produkt unter dem Abzuge mit Salzsäure angesäuert und nach Verjagung der gebildeten Blausäure und des Alkohols mit Äther ausgeschüttelt. Der durch Abdestillieren des Äthers gewonnene ölige braune Rückstand wurde mit 40 ccm 30%iger alkoholischer Kalilauge in einem mit Steigrohr versehenen Kolben auf dem Wasserbade erhitzt. Hierbei verseifte das Cyanid zur 3,4-Dioxymethylen-phenyl-buttersäure, was sich an der sehr kräftigen Ammoniakentwicklung erkennen ließ. Nach 2—3 Stunden wurde durch kräftiges Kochen während 5—10 Minuten die Reaktion zu Ende geführt. Die gebildeten Nebenprodukte können durch Ausschütteln der braunen Lösung mit Äther

größtenteils entfernt werden. Beim Ansäuern der so gereinigten Lösung schied sich die gewünschte Säure zuerst als bräunliches Öl ab, um dann beim Abkühlen auszukristallisieren. Die durch Absaugen der Flüssigkeit gewonnenen Kristalle wurden in einen Soxlethapparat gegeben und mit Hilfe von frisch destilliertem Petroläther (Siedepunkt 35—50°) von den bräunlichen Nebenprodukten getrennt. Ausbeute etwas über 5 gr. Mit dem Dimethoxy-phenyl-propylbromid wurde in gleicher Weise verfahren. Die 3,4-Dioxymethylen-phenyl-buttersäure hatte aus Petroläther umkristallisiert denselben Schmelzpunkt F = 81° und Mischschmelzpunkt wie die über die Halogenverbindung des 3,4 Dioxymethylen-phenylpropyl-bromides hergestellte Säure. Der Schmelzpunkt der 3,4-Dimethoxy-phenyl-buttersäure wurde bei 55 – 56° gefunden.

Die Elementaranalysen ergaben folgende Werte:

4,868 mg Subst.; 11,355 mg CO_2; 2,63 mg H_2O.
Für 3,4 Dioxymethylen-phenyl-buttersäure $C_{11}H_{12}O_4$
berechnet: 63,4% C; 5,8% H.
gefunden: 63,6% C; 6,0% H.
5,09 mg Subst.; 12,035 mg CO_2; 3,21 mg H.
Für Dimethoxy-phenyl-buttersäure $C_{12}H_{16}O_4$.
berechnet: 64,3% C; 7,2% H.
gefunden: 64,5% C; 7,1% H.

Innermolekulare Kondensation der 3,4-Dioxymethylen-phenyl-buttersäure zu 6,7-Dioxymethylen-1,2,3,4,-tetrahydro-keto-naphtalin

A) Nach Friedel-Crafts mit Aluminiumchloryd.

5 gr 3,4-Dioxymethylen-phenyl-buttersäure wurden mit 15 ccm Chloroform und 3,5 ccm Thionylchlorid während einer Nacht in Reaktion gelassen. Durch Vacuumdestillation bis zu 100° wurde das Chloroform und das überschüssige Thionylchlorid entfernt.

Die so entstandenen 5 gr 3,4-Dioxymethylen-phenyl-buttersäure-chlorid wurden, gelöst in 20 ccm Schwefelkohlenstoff, mit 5 gr sublimiertem Aluminiumchlorid während 3 Stunden in einem Kolben mit Rückflußkühler und Chlor-

calciumrohr zu Sieden erhitzt. Die zuerst starke Salzsäureentwicklung war nach 3 Stunden nur noch sehr schwach. Nachdem der Schwefelkohlenstoff durch Abdestillieren entfernt worden war, wurde der grauschwarze Rückstand mit Eis und verdünnter Salzsäure unter guter Kühlung zersetzt und dann mit Äther ausgeschüttelt. Leider löste sich der größte Teil des Reaktionsproduktes weder in Äther noch in Wasser, da weitgehende Verharzung eingetreten war. Die von der Flüssigkeit getrennte ätherische Lösung wurde zwecks Entfernung nicht umgesetzter Säure mit Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung war tiefrot gefärbt, was auf Verunreinigungen schließen ließ. Da das Behandeln mit Tierkohle keine Besserung brachte, wurde der Äther abdestilliert und der Rückstand der Vacuumdestillation unterworfen. Bei einer Badtemperatur von 290–300° und 12 mm Druck (die Siedetemperatur konnte nicht mehr gemessen werden, da das Heizbad in Brand geriet) gingen ungefähr 0,2 gr einer im Abflußrohr kristallisierten Substanz über die aus Alkohol umkristallisiert den Schmelzpunkt 76,5°, aus Wasser den von 76° aufwies.

Die unter denselben Bedingungen aber mit sublimiertem Eisenchlorid statt Aluminiumchlorid vorgenommene Kondensation des 3,4-Dioxymethylen-phenyl-buttersäurechlorids zum 6,7-Dioxymethylen-1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-keto-naphtalin ergab dasselbe Endprodukt aber in noch geringerer Ausbeute.

B) Mit Phosphorpentoxyd.

1,1 gr 3,4 Dioxymethylen-phenyl-buttersäure wurden mit 5 gr reinem trockenen Sand innig gemischt, 0,8 gr. Phosphorpentoxyd möglichst schnell hinzugefügt und in ein trockenes Bombenrohr gebracht, um es nach dem Zuschmelzen während 5 Stunden auf 100° zu erhitzen. Nach dem Öffnen wurde das bräunliche Reaktionsprodukt mit Äther ausgezogen und die so gewonnene filtrierte Lösung mit Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt, um evtl. nicht umgesetzte Säure zu entfernen. Es konnte aber keine Säure zu-

rückgewonnen werden. Das durch Abdampfen des Äthers gewonnene 6,7 - Dioxymethylen - 1,2,3,4-tetrahydro - 1 - keto-naphtalin war stark rötlich gefärbt und konnte nur durch fraktionierte Kristallisation von diesen Nebenprodukten befreit werden, da auch in diesem Falle das Behandeln mit Tierkohle keinen Erfolg brachte. Ausbeute 0,3 gr.

Versuche, die 3.4 Dioxymethylen-phenyl-buttersäure in Toluol gelöst unter denselben Bedingungen zur Kondensation zu zwingen, ergaben die Säure zurück.

C) Mit Phosphoroxychlorid.

Zu 1 gr 3,4 - Dioxymethylen-phenyl-buttersäure gelöst in 10 ccm Toluol wird ein Ueberschuß von Phosphoroxychlorid, in diesem Falle 1 gr, gegeben und die Mischung solange im Rundkolben am Rückflußkühler gekocht, bis sich ein rötlich - brauner Niederschlag an den Gefäßwandungen abschied, was innerhalb 15—20 Minuten einzutreten pflegte. Hierbei findet eine kräftige Salzsäureentwicklung statt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Eis und äthert aus. Die von der Flüssigkeit getrennte ätherische Lösung ergab beim Behandeln mit Natriumcarbonatlösung auch dieses mal keine Säure aus der letzteren zurück. Aus dem Äther ließen sich dagegen 0,7 gr fast reines 6,7-Dioxymethylen- 1,2,3,4-tetra-hydro- 1-keto-naphtalin gewinnen. Da dies der mit den wenigsten Verlusten verknüpfte Weg war, wurde auch die 3,4 Dimethoxy-phenyl-buttersäure dieser Behandlung unterworfen. Die so gewonnenen substituierten Tetralone konnten aus Alkohol oder Äther umkristallisiert werden: 6,7 - Dioxymethylen-1, 2, 3, 4 - tetrahydro- 1-keto - naphtalin schmitzt bei F = 76°-76,5°; 6,7-Dimethoxy- 1,2,3,4-tetrahydro-l-keto-naphthalin bei F = 97°. Auch wurden ihre Semicarbazone hergestellt. Das Semicarbazon des Dioxymethylenproduktes schmolz unter Zersetzung bei 250—251°, das des Dimethoxyproduktes unter Zersetzung bei 223—224°.

Die Elementaranalyse des 6,7 - Dioxymethylen-1,2,3,4-tetrahydro-l-keto-naphtalins ergab folgende Werte:

6,150 mg Substanz; 15,630 mg CO_2; 3,04 mg H_2O.
berechnet für $C_{11}H_{10}O_3$ 69,4% C; 5,3% H.
gefunden 69,3% C; 5,5% H.

Die Stickstoffbestimmung des Semicarbazons dieses Körpers lieferte folgenden Wert:

3,494 mg Subst. 0,508 ccm N bei 21° 757 mm
Für $C_{12}H_{13}O_3N_3$ berechnet 17,0% N.
gefunden 16,8% N.

Die Resultate der Elementaranalyse des 6,7-Dimethoxy-1234-tetrahydro-l-keto-naphtalin:

4,803 mg Subst. 12,27 mg CO_2 2,99 mg H_2O.
Für $C_{12}H_{14}O_3$ berechnet 69,9% C; 6,85% H
gefunden 69,7% C; 7,0 % H.

Die Stickstoffbestimmungen des Semicarbazons dieses Körpers ergaben folgende Resultate:

3,015 mg. Subst. 0,406 ccm N bei 20° 757 mm.
2,755 mg „ 0,375 ccm N bei 19° 759 mm.
2,11 mg „ 0,281 ccm N bei 21° 763 mm.
Für $C_{13}H_{17}O_3N_3$ berechnet 15,93% N.
gefunden 15,6%, 15,9%, 15,5% N.

Darstellung des Benzyliden - α tetrahydro-naphtalins aus Benzylchlorid und α Tetralon.

In einem geräumigen Kolben, der mit einem kräftigen Rückflußkühler mit aufgesetztem Chlorcalciumrohr und Scheidetrichter versehen war, wurden 10 gr Benzylchlorid mit 50 ccm absolutem Aether und 1,9 gr Magnesium in Bandform gebracht und ein Körnchen Jod hinzugegeben. Die sofort einsetzende Reaktion steigert sich bis zum strümischen Sieden des Äthers, weshalb der Kolben von Zeit zu Zeit mit Eiswasser kräftig gekühlt werden mußte. Wenn diese Reaktion an Stürmischkeit eingebüßt hat, wird dieselbe durch langsames Erwärmen während einer Viertelstunde zu Ende geführt. Nun wurde mit Hilfe des Scheidetrichters 11 gr α Tetralon, das in 20 ccm absolutem Aether gelöst war, langsam zutropfen lassen. Jeder einfallende Tropfen wird braunrot gefärbt, doch verschwand diese Farbe beim Umschütteln des Gemisches.

Nachdem alles zugetropft war, wurde nochmals eine Viertelstunde zu schwachem Sieden erhitzt und dann abkühlen lassen. Zur abgekühlten Mischung wurden nun vorsichtig 40 gr Eis gegeben und langsam 40 ccm 15%ige Salzsäure zugesetzt. Die nun klare Flüssigkeit wird mit Aether aufgenommen, der Aether von der wässerigen Lösung getrennt, getrocknet und abdestilliert. Das so erhaltene Öl enthält noch das aus überschüssigem Benzylchlorid entstandene Toluol, welches nun durch Erhitzen auf 100° im Vacuum entfernt wurde. Auch das übrige bleibende Öl wird im Vacuum zwecks Reinigung überdestilliert. Der Hauptanteil siedete bei 170–190° und 140 mm. Aus dem übergegangenen Öl kristallisierte das Benzyliden-tetralin in weißen Kristallen vom Schmelzpunkte F = 35° aus. Die Molekargewichtsbestimmung durch Erniedrigung der Erstarrungstemperatur von Eisessig ergaben folgende Werte:

0,1241 gr Subst. 13,13 gr Eisessig — 0,18°.
0,2752 gr Subst. 11,42 gr Eisessig — 0,4475°.
Für Benzyliden- α-tetralin $C_{17}H_{16}$ ergibt sich das Molekulargewicht zu 220.
gefunden M = 205 und 210.

Folgende Resultate wurden durch die Molekulargewichtsbestimmungen nach Rast gewonnen:

0,0661 gr Subst. 0,6002 gr Campher = 19,5°
0,0606 gr Subst. 0,1822 gr Campher = 61°
0,0409 gr Subst. 0,3167 gr Campher = 22°.
gefunden M = 226, 218, 235.
Daraus ergibt sich der Durchschnittswert von 219.

Die Elementaranalyse des Benzyliden-α-tetralins ergab folgende Werte:

0,1563 gr Subst. 0,5324 gr CO_2; 0,1031 gr H_2O.
Für $C_{17}H_{16}$ berechnet 92,7% C; 7,3% H.
gefunden 92,7% C; 7,4% H.

Versuche, den zuerst entstehenden tertiären Alkohol zu isolieren, verliefen leider ergebnislos, da immer unter Wasseraustritt Doppelbindung zwischen dem Tetralin- und dem Benzylrest eintrat.

Versuch einer Mono-nitrierung des Benzyliden-α-tetralins.

Zu 30 gr Essigsäureanhydrit wurden unter Kühlung in einer Kältemischung 12 gr 100% ige Salpetersäure fließen lassen. Dies Gemisch wurde in einen Scheidetrichter gegeben und langsam zu einer Auflösung von 28 gr Benzyliden-αtetralin in 15 gr Essigsäureanhydrit getropft. Die Farbe dieser Mischung war zuerst gelb, doch schlug sie während des Stehens in dunkelgelb um. Nun wurde das Reaktionsprodukt mit 100 ccm Wasser verdünnt, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen nnd Abdestillieren des von der alkalischen Flüssigkeit getrennten Äthers hinterblieben 32,5 gr einer dunkelgelben sehr dickflüssigen Masse, die aber leider keine Neigung zeigte kristallin zu werden. Die Stickstoffbestimmung dieses Produktes ergab folgenden Wert:

0,1362 gr Subst. 5,95 cm N bei 21° 762 mm.
Für Mononitro-benzyliden-αtetralin $C_{17}H_{15}NO_2$
berechnet: 5,3% N.
gefunden: 5,1% N.

Versuch der Reduktion des Nitro-benzyliden-αtetralins.

In einem Kolben wurden 32 gr Nitro-benzyliden-αtetralin in 150 ccm Alkohol gelöst und nach Zugabe von 85 gr Zinnchlorür und 150 ccm conc. Salzsäure langsam erhitzt. Nach einer Stunde wurde der Alkohol und der größte Teil der Salzsäure abdestilliert und der braunschwarze Rückstand, nachdem er mit Wasser verdünnt worden war, mit Äther zwecks Entfernung von nicht umgesetztem Nitro-benzyliden-αtetralin ausgeschüttelt. Nach der Trennung des Äthers von der sauren Flüssigkeit wurde letztere mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und nochmals ausgeäthert, um so das gewünschte Amin zu gewinnen. Leider hinterblieben beim Abdestillieren der beiden Ätherlösungen in beiden Fällen nur ganz geringe Reste. Ein zweiter sehr vorsichtig unternommener Versuch lieferte, da auch diesma alles verharzte, kein besseres Ergebnis.

Darstellung von 3,4-Dioxymethylen- und 3,4-Dimethoxy-benzylalkohol und ihre Überführung in die zugehörigen Bromide.

200 gr Natriumhydroxyd wurden in 200 ccm Wasser gelöst, auf 40° abgekühlt, 100 gr Piperonal zugegeben und kräftig umgeschüttelt. Die Zugabe von 50 ccm Alkohol löste die Reaktion aus, was an der Temperatursteigerung beim Umschütteln zu bemerken war. Nach einer Viertelstunde hatte sich der Inhalt der Flasche verdichtet. Mit Schütteln wurde aufgehört. Erst am nächsten Tage wurde das Reaktionsprodukt mit Wasser zur Auflösung des piperonylsauren Natriums versetzt und dann mit Äther ausgeschüttelt. Aus dem Äther ließen sich 35 gr Piperonylalkohol gewinnen. Sein Schmelzpunkt liegt nach der Umkristallisation aus Petroläther bei F = 58°.

Der ausgehend vom Veratrumaldehyd hergestellte 3,4-Dimethoxy-benzylalkohol schmilzt aus Petroläther umkristalliert bei F = 65--66°.

Die so erhaltenen Alkohole wurden mittels wässriger Bromwasserstoffsäure in die 3,4-Dioxymethylen- bezw. 3,4-Dimethoxybenzylbromide übergeführt.

10 gr Piperonylalkohol wurden mit 50 gr bei 0° gesättigter Bromwasserstoffsäure übergossen und die Mischung kräftig geschüttelt. Zuerst löste der Alkohol unter Temperaturerhöhung, doch schieden sich bald feine kleine Nädelchen des Bromids ab. Nachdem mit Wasser verdünnt worden war, wurden die Kristalle durch Absaugen von der Flüssigkeit getrennt, mit Wasser nachgewaschen und durch Pressen zwischen Filtrierpapier schnell getrocknet. Aus Leichtpetroleum umkristallisiert zeigten sie den Schmelzpunkt F = 49°.

Nach dem gleichen Verfahren lieferte der 3,4-Dimethoxy-benzylalkohol, weiße Nadeln von 3,4-Dimethoxy-benzylbromid, das aus Ligroin umkristallisiert den Schmelzpunkt F = 87 - 88° hatte.

Leider gelang es nicht, diese beiden Bromide, wie geplant war, trotz vieler Versuche zur Aufnahme von Magnesium zu bewegen.

Lebenslauf.

Am 8. Mai 1898 wurde ich, Ernst Heinrich Wilhelm Reith, als Sohn des Gastwirtes Georg Reith und seiner Gattin Elisabeth, geb. Maystädt zu Marburg-Lahn geboren. Nachdem ich die dortige Oberrealschule etwas über zehn Jahre besucht hatte, bestand ich am 8. Juni 1917 die Reifeprüfung und trat am 20. Juni als Jäger zum Heeresdienst ein. Leider wurde ich am 3. Oktober 1918 gefangen genommen und kehrte erst am 1. März 1920 nach Hause zurück. Nachdem ich mich für die Apothekerlaufbahn entschieden hatte, studierte ich, nach Ablegung des Apothekervorexamens im Frühjahr 1922 ab Herbst 1922 vier Semester Pharmacie an der Universität Marburg-Lahn und bestand daselbst am 21. Oktober 1924 das pharmazeutische Staatsexamen. Dann wandte ich mich dem Studium der Chemie zu, (Ende Januar 1926 das 2. Verbandsexamen). Anschließend nahm ich die wissenschaftlichen Arbeiten zur Erlangung der Doktorwürde der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg: Bonhoff, von Bruchhausen, Claußen, Dieterle, Gadamer †, Gürber, Krollpfeiffer, Nordhausen, Reißert, Schaefer, Take, Thiel, Weigel.

in Münster: Benecke, von Bruchhausen, G. Schmidt.